



Д.м.н., професор  
А.Г. Дьяченко

А.Г. Дьяченко, д.м.н., професор  
К.М. Горобченко  
Сумський державний університет

## Мукозний імунітет і транслокація бактерій

Концептуальною основою життя є здатність відокремити «я» від «не я», тобто сутність від довкілля, здатність підтримувати недоторканність внутрішнього середовища, що особливо важливо для багатоклітинних організмів. Зовнішнє середовище взаємодіє з людиною через два основних сайти: шкіру і травний тракт. Шкіра, як орган, виконує велику кількість функцій, серед яких основною є бар'єрна. Шкіра складається з багатшарового епітелію, щільної, товстої дерми і ще більш товстої підшкірної клітковини, що полегшує виконання основного завдання. На відміну від шкіри, у шлунково-кишковому тракті дві головні і до того ж взаємовиключні функції: травна і бар'єрна. Перша потребує якомога тоншої і більшої, добре васкуляризованої поверхні, максимально пристосованої для всмоктування поживних речовин, друга – щільної, геометрично мінімальної поверхні з невеликою кількістю кровоносних судин, здатної протистояти експансії кишкових бактерій, кількість яких на два порядки перевищує загальну кількість клітин організму [53, 55].

Хоча 95% усієї кишкової мікрофлори вважається коменсальною і лише 5% належить до групи так званих умовно-патогенних мікроорганізмів, у разі ослаблення захисних механізмів хазяїна вся індигенна мікрофлора починає стрімко розмножуватися і дисемінувати по всьому організму [33, 72]. Цю дуалістично суперечливу вимогу до кишечника природа в ході еволюції сформувала у вигляді одношарового епітелію, який має величезну всмоктувальну поверхню за рахунок мільйонів ворсинок, що дає змогу швидко і надзвичайно ефективно абсорбувати поживні речовини з кишечника і направляти їх до циркуляції. З іншого

боку, очевидну слабкість моношару як бар'єру природа компенсувала за рахунок зосередження в ділянці кишечника до 80% усіх лімфоїдних елементів, аранжованих у вигляді складних ієрархічних мереж, які включають різні типи клітин. Крім того, в кишечнику підтримується висока активність систем вродженого імунітету. Так, щодня в просвіт кишки секретується кілька грамів IgA, що становить понад 70% всієї продукції sIgA. Зрештою, імунна система повинна також підтримувати рівновагу між обмеженою, толерантною відповіддю на коменсальну мікрофлору і різкою, деструктивною відповіддю на патогени, враховуючи, що надмірна відповідь часто призводить до серйозних пошкоджень мукози і, як наслідок, до пасажу бактерій через кишковий бар'єр до циркуляції.

Таким чином, притаманна кишечнику функціональна суперечливість є причиною внутрішньої нестабільності системи, що пояснює високий ризик функціональних розладів, які призводять найчастіше до патологічних станів. Однак навіть цей очевидний недолік природа зуміла використати з корисною метою. Справа в тому, що пасаж бактерій через мукозний бар'єр, так звана мікробна транслокація (МТ), відбувається не лише в разі захворювань та імунодефіцитів, а й в стані повного здоров'я. Здається, організм дозволяє контрольовані бактеріальні інвазії з метою демонстрації молекулярних патернів кишкової мікрофлори клітинам пам'яті і ефекторним клітинам імунної системи [30, 66]. Такий тренінг є ефективним засобом підтримання захисного потенціалу імунної системи на належному рівні. З іншого боку, персистентна, тривала активація імунної системи може призвести до її виснаження і толерантності або глибокого

пошкодження, що і спостерігається в разі тяжких хронічних інфекцій, післяопераційних ускладнень, опіків тощо.

У представленому огляді аналізуються літературні дані щодо транслокації бактерій та продуктів їх розпаду, роль цього явища в патогенезі хронічних інфекцій та можливість запобігання йому.

### Кишковий бар'єр і гомеостаз

Вперше припущення щодо можливості проникнення бактерій через інтактну кишкову стінку було висловлено ще наприкінці XIX ст. [31, 32]. Перші експериментальні дані стосовно трансмурального переходу живих бактерій до циркуляції були отримані набагато пізніше [64].

**Надзвичайно важливим видається факт міграції бактерій з кишкового тракту до портальної циркуляції навіть за відсутності інфекційного процесу [63]. Це свідчить про важливість транслокації не лише в патогенезі інфекційного, але й стерильного запалення.**

Травний тракт людини надає великий набір місць для перебування мікробів, які або коєволюціонують з *Homo sapiens* як симбіоти, або є потенційними патогенами. У різних відділах травного тракту людини мешкає приблизно від 500 до 1000 видів бактерій [4] загальною чисельністю  $10^{13}$ – $10^{14}$  клітин, що в 100 разів перевищує загальну кількість клітин організму. У різних видів еукаріот, у тому числі людини, взаємозв'язок між бактеріальними співтовариствами та їх хазяїнами має симбіотичний і навіть мутуалістичний характер [8]. Велика частина індигенної мікрофлори кишечника має ґрунтове походження і несе значну кількість генів, корисних для організму хазяїна. Симбіотичні переваги для людини включають продукцію додаткової енергії (до 10% всього метаболізму [76]) і поживних речовин, перетравлювання їжі і запобігання колонізації травного тракту умовно і безумовно патогенними мікроорганізмами [28].

Створення та підтримання гомеостазу у відносинах між хазяїном і мікрофлорою, яка його колонізує, тягне за собою постійну складну взаємодію між ними. Мукозна імунна система, в тому числі епітеліальні клітини, грають суттєву роль у збереженні цієї рівноваги.

З огляду на гігантську кількість ксенобіотиків, які постійно перебувають у травному тракті і регулярно надходять в організм з їжею, і критичну важливість збереження симбіотичних відносин з мікробіотою, імунна система змушена, з одного боку, зосередити в районі кишечника (в *lamina propria*, лімфоїдних кластерах жирової тканини (FALC), регіональних лімфовузлах та інших сайтах) велику кількість імунокомпетентних клітин, а з іншого – підтримувати баланс між пермісивними, толерантними відповідями на харчові антигени і коменсальну мікробіоту і енергійними деструктивними запальними відповідями на патогени.

Цей тонкий баланс зберігається за рахунок постійної взаємодії між мікробіотою, кишковим бар'єром і мукозною імунною системою, що є передумовою нормального кишкового гомеостазу. Дисбаланс системи

може призвести до автоімунного запалення або інфекційної патології.

**Кишковий бар'єр** є функцією кишкової стінки, він відокремлює потенційно небезпечний вміст просвіту кишечника від суворо контрольованого внутрішнього середовища організму. Ця здатність досить умовно може бути розподілена на функцію двох різних структур: імунологічного і анатомічного бар'єрів [13]. Першим бар'єром для мікрофлори є фізичне розділення кишкових бактерій і хазяїна. Важливими компонентами цього бар'єру є моношар вкритих слизом епітеліальних клітин кишечника, ентероцитів, які формують величезну площу взаємодії з мікроорганізмами, IgA та глікокалікс. В епітелії також знаходяться келихоподібні клітини-продуценти слизу і клітини Панета (Paneth, КП) – продуценти антимікробних пептидів [4]. Ще одна важлива функція цих клітин – забезпечення нормального функціонування епітеліальних стовбурових клітин (СК). Слиз, що продукують клітини, утворює шар, який вибірково звужує контакт між бактеріями і клітинами кишечника. Вважають, що цей механізм обмежує пошкодження, спричинені запальними реакціями [34].

Епітелій кишечника є тканиною, яка найшвидше (3–5 діб) самооновлюється в організмі людини. Цей процес регулюється популяцією мультипотентних кишкових стовбурових клітин (СК/ISC), які знаходяться на дні крипти [41]. Клональний аналіз показав наявність 4–6 СК у кожній крипті [65]. Важливу роль у цьому процесі відіграє сигнальний шлях EGFR. Він стимулює СК до поділу таким чином, щоб їх дочірні клітини замінювали пошкоджений епітелій. СК є обов'язковим атрибутом кишкового епітелію і знаходяться там на постійній основі. Водночас у слизову оболонку кишечника з кісткового мозку здійснюється регулярний транспорт відносно невеликого числа гемопоетичних плюрипотентних СК. Останні, проходячи через LP і контактуючи з імунокомпетентними клітинами (дендритні клітини (ДК), Th17 та ін.), набувають комітованого, тобто лінійно орієнтованого, фенотипу. В кишковому епітелії знаходяться вже тільки тканиноспецифічні СК, які підтримують тканинний гомеостаз за допомогою проліферації або диференціювання.

Функціонування СК строго залежить від сигналів мікрооточення, яке часто позначається словом «ніша». Внаслідок асиметричного ділення СК перетворюються на швидко проліферуючі дочірні ТА-клітини (transit-amplifying) [10]. ТА-клітини швидко діляться і мігрують у ворсинки. Під час міграції вони починають диференціюватись і, нарешті, локалізуються на поверхні ворсинок епітелію або як зрілі поглинаючі ентероцити, які є основним типом клітин, або як муцин-секретуючі келихоподібні (гоблет) чи гормон-продукуючі ентеро-ендокринні клітини [10]. Після закінчення життєвого циклу ТА-клітини відмирають і злущуються в просвіт [11].

У відповідь на різноманітні впливи в мукозі відбуваються структурні зміни: змінюється довжина ворсинок, глибина крипт, швидкість кругообігу клітин. Ключовим компонентом ніші є КП, які відіграють важливу роль у регулюванні кишкової архітектури: розташовуючись поруч зі входом/виходом мікросудин у ворсинки КП регулюють ріст кровоносних судин шляхом секреції ангіогеніну. КП знаходяться в криптах поруч і в тісному зв'язку з СК і активують їх у відповідь на різні стимули. КП критично важливі для підтримання гомеостазу

СК через Wnt-сигнальний шлях. Крім того, в залежності від характеру зовнішнього сигналу в КП змінюється активність сигнального шляху mTORC1 і експресія кісткового стромального антигену-1 (Bst-1) [78]. Останній є ектоферментом, який продукує паракринний фактор, циклічну АДФ-рибозу, і опосередковує ефект на функцію СК.

Тісна взаємодія між КП і СК забезпечує впорядковану регенерацію кишкового епітелію на постійній основі.

Нещодавно стало відомо про існування двох різних популяцій кишкових СК: одна з яких залишається в стані спокою впродовж тривалого часу, а друга – активно проліферує [42]. СК, які активно діляться, забезпечують базовий рівень регенерації, тоді як СК, що перебувають у стані спокою, є резервною субпопуляцією, яка вступає до дії у випадках травм. Ці дві субпопуляції розташовані в сусідніх сайтах всередині крипт і, ймовірно, обмінюються певними сигналами з навколишніми нішами. Внаслідок цього стохастична втрата клітин компенсується проліферацією сусідніх СК.

Анатомічний бар'єр відокремлює антигени просвіту кишечника від лімфоїдної тканини, яка міститься в *lamina propria* (імунологічний бар'єр). Останній, в свою чергу, складається з мережі лімфоїдних і нелімфоїдних клітин і гуморальних факторів, пов'язаних з кишечником, який вміщує до 80% всієї лімфоїдної тканини організму. ДК, макрофаги, гранулоцити, опасисті клітини, В- і Т-клітини, в тому числі, CD4+CD25+-клітини є резидентами цієї тканини.

Важливою складовою функціонування мукозної імунної системи є розпізнавання і контроль кишкового мікробного контенту, який здійснюється через ідентифікацію характерних для мікроорганізмів молекулярних патернів (специфічних наборів) за допомогою спадково кодованих рецепторів (pattern recognition receptors, PRR). Найбільш відомими рецепторами такого типу є Toll-подібні рецептори (TLR), які виявлені у широкого спектру клітин. TLR виявляють різні консервативні мікробні структури, такі як ліпотьейхоева кислота (ЛТК; TLR-2), ліпополісахариди (ЛПС; TLR-4), флагелін (TLR-5), CpG ДНК (TLR-9).

Одним з найбільш важливих і поширених рецепторів є TLR-4, активація якого може спричинити або апоптоз, або некроз клітин певного типу. Бактеріальний дисбактеріоз у просвіті кишечника зумовлює активацію PRR. Бактеріальна інвазія в епітелій може також ініціювати апоптоз (апоптоз і відділення клітин від базальної мембрани). Підвищення проникності епітеліального бар'єру робить можливою МТ, що може призвести до інтенсивної запальної реакції, яка часто ускладнюється коагуляційним некрозом.

Активні форми кисню (ROS), що їх продукують клітини хазяїна у відповідь на бактеріальну інвазію, також беруть участь у пошкодженні кишкового епітелію. У пошкоджених ентероцитах активуються сигнальні шляхи JNK і Nippro, при цьому синтезується Urd3-ліганд для Domeless-продукту, який активує JAK/STAT-сигнальний шлях у кишкових СК, стимулюючи їх розмноження і диференціювання в ентероцити. Додатково Urd3 індукує синтез Vein-фактора в м'язових клітинах,

який активує EGFR/RAS/MAPK-сигнальний шлях в СК, також сприяючи їх проліферації та диференціюванню [70].

Інші важливі групи PRR включають асоційовані з вуглеводами лектини і NOD-родину білків. NOD-білки розташовані в цитоплазмі ентероцитів і активуються при інвазії патогенів. NOD-1-варіант є у всіх ентероцитах, інший варіант, NOD-2, експресується тільки в КП і відіграє важливу роль у синтезі криптидину і дефензинів [68]. Встановлено, що взаємодія коменсальних мікроорганізмів з TLR важлива для цілісності кишкового епітелію [56].

Деякі дослідники вважають, що крім згаданих двох бар'єрів є третій (біологічний бар'єр), який складається з широкого спектру протимікробних молекул (наприклад,  $\alpha$ - і  $\beta$ -дефензини), що утворюються в мукозному середовищі і грають головну роль у боротьбі з деякими патогенами [49].

У лімфоїдній тканині кишечника (GALT) є спеціалізовані структури, що контролюють кишковий контент. До них відносять Пейєрові бляшки (ПБ) в тонкому кишечнику і лімфоїдні фолікули – в товстому, які вкриті особливим епітелієм, що містить немукозні мікроскладчаті клітини. Ці клітини не мають мікроворсинок і спеціалізуються на транспорті антигенів у ПБ, де антигени поглинаються антигенпрезентувальними клітинами (АПК) [40]. ДК, основні АПК в ПБ, взаємодіють з Т- і В-лімфоцитами, індукуючи імунну відповідь залежно від типу стимулу. З функціональної точки зору ПБ є основними сайтами індукції мукозних адаптивних імунних реакцій [62].

З іншого боку, епітеліальні клітини і лімфоїдні клітини, асоційовані з *lamina propria* (інтраепітеліальні лімфоцити, в основному CD8+-Т-клітини, В-клітини і плазматичні клітини) є ефекторними сайтами, де реалізуються адаптивні імунні реакції. Після активації лімфоцити повертаються в *lamina propria* або кишковий епітелій для виконання ефекторних функцій. Гетерогенна популяція кишкових інтраепітеліальних лімфоцитів, як вважають, регулює цілісність кишкового епітеліального бар'єру і регенерацію клітин, а також зменшує пошкодження, яких зазнає епітелій в результаті місцевих імунних реакцій [59]. Крім того, *lamina propria* містить ДК, які можуть контролювати вміст просвіту кишечника за рахунок проникнення дендритів через епітелій, забезпечуючи тим самим механізм тестування кишкового вмісту за межами ПБ [58]. ДК є центральними регуляторами адаптивних імунних реакцій, які ініціюють або ефекторні відповіді, або толерантність. Мукозна імунна система містить багато різних субпопуляцій ДК, що мають різні функціональні характеристики [23].

У разі відсутності запальних сигналів коменсальні мікроорганізми забезпечують толерантне (наївне) дозрівання ДК, що призводить до індукції різних типів регуляторних Т-клітин (Treg), у тому числі CD4+CD25+Foxp3+-лімфоцитів [12], або гіпорективних Т-клітин [7]. Збереження популяції Treg залежить від рівнів інтерлейкіну-2 (IL-2), IL-10 і трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), які, в свою чергу, залежать від безперервної фонової активації коменсальними бактеріями [60]. Крім того, кишкові ДК є сильнодіючими індукторами синтезу IgA В-клітинами, який не тільки має антипатогенний ефект, але й запобігає

проникненню коменсальних бактерій в організм хазяїна [45]. IgA становить понад 70% загального обсягу продукції імуноглобулінів організмом людини. Кілька грамів sIgA надходить у просвіт кишечника щодня, що створює значний імунологічний тиск на кишкову мікробіоту [69].

Зі свого боку, індигенна флора також чинить великий вплив на імунну систему. Дослідження на мишах-гно-тобіонтах показали, що бактерії мають вирішальне значення для нормального розвитку GALT і інших вторинних імунних органів. Відсутність бактерій або невелика їх кількість спричинює в GALT серію негативних ефектів, у тому числі обмежений розвиток ПБ, зниження активності В-клітин і секреції IgA, зменшення числа епітеліальних лімфоцитів. Порушуються також функції епітелію, про що свідчить скорочення життєвого циклу ентероцитів і зміна продукції слизу [67].

Дія коменсальних бактерій на імунну систему є дуалістичною за своєю природою. З одного боку, активуються механізми, які підтримують толерантність і/або запобігають запаленню. Ці механізми охоплюють продукцію IgA, продукцію в епітелії  $\beta$ -дефензину [6, 73], посилення цілісності епітеліального бар'єру через TLR-сигнальні шляхи [56], індукцію Treg-клітин і навіть імуносупресію [38]. З іншого боку, вплив коменсальних бактерій спричинює експансію популяції ефекторних запальних лімфоцитів, у тому числі цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) кишкового епітелію, і продукцію IL-17 CD4<sup>+</sup>-Т-хелперами (Th17) [51]. Th17 та інші клітини, які продукують IL-17, беруть участь у багатьох запальних і аутоімунних реакціях [52]. Вони грають також важливу роль у захисних мукозних реакціях проти позаклітинних бактерій і грибів.

Цікаво відзначити, що індукція популяції Treg і Th17 однаково залежить від TGF- $\beta$ -сигналу. Схоже на те, що обидва типи Т-клітин активуються сигналами від кишкових бактерій, і баланс між цими антагоністичними типами регуляторних Т-клітин визначається конкретними взаємодіями хазяїна і мікроорганізмів, що впливають з певного імунологічного контексту. Коменсальні бактерії здатні впливати на слизову імунну систему не лише через міжклітинні взаємодії, а й через секрецію імуномодулювальних молекул. До них належать: АТФ, який посилює поляризацію Th17-лімфоцитів [6]; полісахарид А (PSA), який індукує дозрівання популяції Th17-клітин [48] і ДНК, яка індукує синтез інтерферону- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), сприяючи цілісності кишкового епітелію [36]. Крім того, кишковий епітелій зазнає постійного впливу запальних молекул, таких як ЛПС і пептидоглікани.

Попри безперервне бомбардування мільйонами різноманітних антигенів, кишкова імунна система зберігає унікальну здатність підтримувати толерантність до більшої частини з них в присутності великої кількості імунних тригерів, мінімізуючи водночас ризик системної інфекції. Таким чином, кінцевим результатом взаємодії між коменсальною мікробіотою і мукозною імунною системою є посилення мукозних захисних механізмів, врівноважених пригніченням потенційно небезпечних запальних імунних реакцій. За відсутності патогенних стимулів, факторів вірулентності або хронічного запалення взаємодія між хазяїном і мікробом призводить переважно до розвитку толерантності і кишкового гомеостазу.

## Мікробна транслокація та механізми кишкової проникності

Провідним компонентом мукозного бар'єру є моношар ентероцитів, апікальні частини яких, тобто найближчі до внутрішньої поверхні кишки, перебувають у щільному контакті один з одним, тоді як базальні, нижні частини клітин знаходяться у зоні менш щільного адгезійного контакту [3]. Щільність з'єднання забезпечується переважно білками клаудинами і оклудинами, які утримують епітеліальні клітини разом. Функція кишкового бар'єру залежить від кишкової мікрофлори, стану мукози та епітелію, секреторного IgA та імунних клітин. Інколи, з тієї чи іншої причини щільність міжклітинних контактів порушується, і компоненти мікробного контенту отримують змогу долати кишковий бар'єр і діставатися віддалених внутрішніх органів.

МТ – це інвазія індигенних кишкових бактерій та окремих їх компонентів крізь мукозу в зазвичай стерильні тканини, такі як мезентеріальні лімфовузли (МЛВ) та внутрішні органи [15]. Втім, бактеріємія, тобто пасаж крізь мукозний бар'єр бактерій, здатних до росту та розмноження, відбувається досить рідко при тяжких ускладненнях або в разі вираженого імунодефіциту. Набагато частіше клінічні симптоми транслокації обумовлюються не патогенними бактеріями, а проявами системного запалення, зумовленого травмами, опіками, обструктивними ураженнями кишечника, геморагічним шоком або вогнепальними пораненнями [24]. Це означає, що МТ є ширшим явищем, ніж просто зміна кишкової проникності, і охоплює пасаж як життєздатних бактерій, так і антигенів чи ендотоксинів з кишкового каналу до циркуляції, що може спричинити широкий спектр уражень, у тому числі сепсис, а також хронічне системне запалення й ураження віддалених органів.

Одним з провідних механізмів зрушення інтегральності кишкового бар'єру є субмукозний набряк різного походження (наприклад, портальна гіпертензія), який утруднює кровотік, що зменшує оксигенацію тканин і зумовлює ацидоз слизової оболонки з наступним пошкодженням клітин епітелію. Це призводить до підвищення проникності мукози, опосередкованої активації нейтрофілів і продукції ними вільних радикалів кисню, які руйнують цитоскелет слизової оболонки [14, 75]. Водночас посилюється ріст кишкових грамотригативних бактерій, ендотоксин яких вражає кишковий бар'єр, підвищує його проникність, створюючи тим самим патологічне вадне коло [22].

Втім, за нормальних умов бактерії, які проходять крізь кишковий епітелій, знищуються субмукозними макрофагами ще до потрапляння в циркуляцію. Бактерії і токсичні сполуки, які все-таки перетнули бар'єр і потрапили до кишкової лімфатичної системи, накопичуються в МЛВ, спричинюючи запальну реакцію.

МТ відбувається окремо або в комбінації трансцелюлярним або парацелюлярним шляхами. *Трансцелюлярний шлях* є більш поширений і включає в себе транспортування речовин з використанням первинного і вторинного активного транспорту крізь епітеліальні клітини. Він перебуває під контролем каналів і мембранних насосів ентероцитів [43]. У нормі щільні

з'єднання епітеліальних клітин відкриваються і закриваються весь час у відповідь на безліч стимулів, серед яких харчові, гуморальні або нейронні сигнали, медіатори запалення, мікробні подразники. **Парацельюлярний (міжклітинний) шлях**, ймовірно, відбувається за рахунок руйнування щільних контактів і залежить від осмолярності кишкового вмісту і прямого пошкодження цитоскелета ентероцитів. Аналогічним чином, існують два основних шляхи доступу бактеріальних компонентів до циркуляції: через кишкову венозну систему до ворітної вени або через лімфатичний кишковий дренаж.

МТ як наслідок пошкодження мукозного бар'єру показана не лише у людей, але й тварин (мишей, щурів, мавп). Так, МТ, спричинена пошкодженням слизової оболонки кишечника африканських зелених мавп вірусом імунодефіциту мавп або хімічною речовиною (декстран сульфат), призводила до персистентного хронічного запалення та імунної активації [2, 35].

У людей показана визначна роль МТ у розвитку септичних післяопераційних ускладнень [17, 44]. Наприклад, МТ з кишечника до МЛВ спостерігалась у 15% з 448 хірургічних пацієнтів [18]. У пацієнтів з доведеною МТ у порівнянні з тими, у кого культура МЛВ була негативною, значно зростала частка постопераційного сепсису (45 проти 19% відповідно). З іншого боку, у більшості хворих з МТ клінічно значимих інфекційних ускладнень не було виявлено. Це дає змогу припустити, що інколи МТ може бути частиною природного процесу, коли організм залучає бактерії для вирішення деяких проблем, наприклад, ферментативного розщеплення великої кількості некротизованих тканин. У цьому разі МТ не має клінічного значення, особливо якщо імунна система зберігає свою функціональність. Показано, що причиною внутрішньолікарняних інфекцій найчастіше бувають індигенні кишкові бактерії, які висівають з культури крові або хірургічних ран [43]. Окрім хірургічних випадків досить частою причиною МТ є кишкові обструкції та імуносупресія. Існують й інші фактори, які можуть сприяти МТ шляхом збільшення кишкової проникності, наприклад, касторова олія, ендотоксичний та геморагічний шок, опіки [24].

### Фактори, що сприяють МТ

Припускається, що МТ – це нормальне явище, яке відбувається на регулярній основі у здорових людей без будь-яких шкідливих наслідків. Дійсно, рівень МТ у здорових людей становить приблизно 5–10% [9], що значно менше, ніж у тварин (приблизно 10–20%) [15]. За суттю, це фізіологічний механізм, який дозволяє проводити регулярну експозицію мікробних антигенів захисним системам кишкового тракту, формуючи і підтримуючи таким чином локальну імунну відповідь або толерантність. Але часті надмірні виклики виснажують імунну систему, що може призводити до гнійно-септичних ускладнень. Здебільшого МТ дуже тісно асоційована з септичними та інфекційними ускладненнями. Як правило, МТ спостерігається в термінальній фазі захворювання, і лише невідкладна та інтенсивна терапія можуть зупинити процес.

Умовами виникнення МТ можуть бути кілька клінічних станів: надмірна проліферація бактеріальної популяції тонкого кишечника, пошкодження кишкового бар'єру та системна імуносупресія [14, 26]. МТ була виявлена у хворих з кишковою непрохідністю,

колоректальним раком, цирозом печінки, жовтяницею, гострим панкреатитом, геморагічним шоком, серцевими захворюваннями, парентеральним харчуванням [39].

**Порушення нормального кишкового контенту** також є одним з основних патогенних факторів, відповідальних за МТ. На кишкову мікрофлору впливають різні чинники: дієта, кислотність шлункового соку, солі жовчних кислот, лізоцим, sIgA, антитіла, антибактеріальні препарати, взаємодія бактерій, кишечна перистальтика [72]. Хвороби, які перетворюють симбіотичні відносини між мікрофлорою та хазяїном на ворожі, сприяють росту патогенних бактерій, що підвищує МТ. Не менш важливу роль у виникненні МТ грають імунодефіцити різного генезу та імуносупресія хазяїна. Внаслідок імуносупресії через тяжку хворобу або токсичні фармпрепарати нормальний захисний механізм кишкового бар'єру порушується, що призводить до МТ. Імуносупресія є частим супутником похилого віку, злоякісних пухлин, опіків, ендотоксичного і геморагічного шоку, прийому імунодепресантів.

Попри високу концентрацію облигатні анаероби рідко долають мукозний бар'єр, вказуючи на те, що висока концентрація мікроорганізмів не є основною умовою МТ. Специфічні фактори вірулентності, притаманні різним патогенам, сприяють порушенню природного гомеостазу і переміщенню нормальної мікрофлори, що призводить до інфекції. Причиною надмірного розмноження кишкових бактерій з відповідним збільшенням МТ може бути прийом пероральних антибіотиків, ендотоксичний шок, голод, дефіцит харчового білка, парентеральне харчування, непрохідність кишечника тощо. Колонізація індигенною кишковою мікрофлорою стримує ріст екзогенних патогенів. Збіднення кількісного та якісного складу індигенної мікрофлори внаслідок тривалої антибіотикотерапії призводить до порушення балансу між хазяїном і кишковою мікрофлорою (Marshall, 1999). Серед інших факторів, які можуть спричинити зрушення кишкової мікрофлори, слід назвати гастропротектори, вазоактивні засоби, анальгетики, імунодепресанти, нестероїдні протизапальні препарати, парентеральне харчування [43]. Оксид азоту, IL-6, алкоголь, ендотоксини і колі-форми також впливають на слизовий бар'єр і збільшують його проникність [50, 77].

**Обструктивна жовтяниця**, з одного боку, погіршує проникність епітеліального бар'єру за рахунок імунологічних зрушень і завдяки гальмівній дії жовчі на бактеріальну інвазію ентероцитів [74], з іншого боку – внаслідок жовтяниці зменшується або припиняється відтік жовчі в кишечник, що призводить до функціональних порушень ретикуло-ендотеліальної системи, пригнічення імунітету, а також архітектурних і функціональних змін в слизовій оболонці кишечника [5]. Дефіцит жовчі в травному тракті сприяє надмірному росту грам-негативних бактерій, що призводить до МТ.

Якщо при **гострому панкреатиті** середній показник летальності становить 10–15% [54], то у хворих з тяжкою формою захворювання він зростає до 30–40% [25]. Основною причиною смерті впродовж першого тижня після початку захворювання є синдром поліорганної дисфункції (MODS), а в більш пізні періоди – сепсис [20]. Інфекції, пов'язані з гострим панкреатитом, як правило, спричинюються

кишковими бактеріями [19], тобто можуть бути результатом МТ з кишечника в некротизовані ділянки [25]. Бактеріальна міграція може бути наслідком прямого трансмурального переходу до черевної порожнини або в заочеревинний простір, або через лімфатичну чи судинну системи бактерії потрапляють до підшлункової залози [61]. МТ при гострому панкреатиті грає ключову роль у виникненні інфекційних ускладнень.

Кишкова бактеріальна популяція регулюється моторикою тонкої кишки. Гострий панкреатит може призвести до значної затримки транзиту в малому кишечнику [54] внаслідок секреції деяких шлунково-кишкових пептидів, що призводить до надлишкового бактеріального росту. Симпато-адреналова стимуляція, підвищений синтез оксиду азоту і окисний стрес спричинюють надмірне розмноження бактерій. Зменшення вмісту жовчних кислот внаслідок цирозу сприяє бактеріальній транслокації. Місцеві або будь-які системні імунні дефіцити призводять до бактеріемії і наступного засіву інших сайтів, у тому числі асцитичної рідини.

У хворих з **цирозом печінки** знижується моторика тонкої кишки, зменшується секреція IgA у просвіт кишки [57], що також призводить до надмірного росту кишкових бактерій [21]. Внаслідок зниження захисних механізмів у пацієнтів з цирозом частіше спостерігається бактеріемія і спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) [71]. Більшість випадків СБП спричинені грамнегативними бактеріями, які селективно долають кишковий бар'єр, потрапляють у мезентеріальні лімфовузли, а далі – у кров. Гемодинамічні зміни, зумовлені цирозом печінки, призводять до низки шкідливих впливів на кишкову моторику, проникність стінки і мікрофлору. Гіперактивна симпатична нервова система уповільнює моторику кишечника, тим самим полегшуючи бактеріальний стаз, МТ і надлишкове розмноження. Анаеробна мікрофлора, що переважає серед бактеріальної популяції, рідко буває причиною СБП, ймовірно, через високу доступність кисню в кишковій стінці, що негативно позначається на виживанні анаеробів і їх здатності до МТ, яка певною мірою визначається їх адгезивними та вірулентними властивостями, які забезпечують їм резистентність до захисних механізмів хазяїна.

Високий рівень МТ спостерігається у хворих з **тяжкою травмою і опіками**, які супроводжуються екскрецією з сечею лактулози і манітолу [29].

Ще однією причиною високого рівня МТ є тривале повне **парентеральне харчування**, яке пов'язане з атрофією мукози і підвищеною кишковою проникністю через відсутність харчової стимуляції травного тракту [27]. Однак короткострокове парентеральне харчування не чинить такого ефекту [17].

Відомо, що МТ у пацієнтів, що отримали серйозні травми, опіки або шок, призводить до септицемії, дифузного пошкодження органів і, зрештою, **поліорганної недостатності** та смерті [1]. Дуже часто легені стають першим органом, який пошкоджується внаслідок МТ [16].

### Запобігання МТ

Вже досить давно було висловлено припущення, що введення харчових продуктів, які підтримують ріст кишкових мікроорганізмів, може запобігти МТ [46].

Відомо, що грудне вигодовування стимулює у малюків проліферацію біфідобактерій і лактобацил, тоді як при штучному вигодовуванні розмножуються переважно ентерококи і ентеробактерії. Деякі поживні речовини, такі як глютамін, аргінін, пребіотики, пробіотики і антиоксиданти, мають специфічний сприятливий вплив на функцію кишечника. В досліджах на тваринах доведено, що ципрофлоксацин і урсодезоксихіолева кислота чинять синергічний ефект на профілактику МТ при жовтяниці [37]. Препарати цизаприд, пропранолол, су-кральфат, солі жовчних кислот і аналоги простагландинів також зменшують МТ [43].

### Література

- Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212:496-512.
- Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation. *J Am Soc Nephrol* 27: ccc-ccc, 2016. doi: 10.1681/ASN.2015111285.
- Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006;55:1512-20.
- Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut // *Nat. Rev. Immunol.* 2008.-V.8.-P.411-420
- Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, Nikkoloopoulou V, Scopa CD. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand* 2004;180:177-85.
- Atarashi K., Nishimura J., Shima T. et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation// *Nature.* - 2008. -V.455.-P.808-812.
- Baba N., Samson S., Bourdet-Sicard R. et al. Commensal bacteria trigger a full dendritic cell maturation program that promotes the expansion of non-Tr1 suppressor T cells// *J. Leukoc. Biol.* - 2008.-V.84.-P.468-476.
- Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine// *Science.* - 2005.-V.307.-P.1915-1920.
- Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleva R, Zilberstein B, Ceconello I. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical support. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:464-71.
- Barker N, Clevers H. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptors as markers of adult stem cells. *Gastro- enterology* 2010; 138: 1681-1696
- Barker N, van de Wetering M, Clevers H. The intestinal stem cell. *Genes Dev* 2008; 22: 1856-1864
- Barnes M.J., Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis// *Immunity.* - 2009.-V.31.-P.401-411.
- Baugart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-694
- Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995;3:149-54.
- Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403.
- Bird MD, Kovacs EJ. Organ-specific inflammation following acute ethanol and burn injury. *J Leukoc Biol* 2008;84:607-13.
- O'Boyle CJ, MacFie J, Dave K, Sagar PS, Poon P, Mitchell CJ. Alterations in intestinal barrier function do not predispose to translocation of enteric bacteria in gastroenterologic patients. *Nutrition* 1998;14:358-62.
- O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998;42:29-35.
- Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19-24.
- Buchler M, Gloor B, Muller C, Friess H, Seiler C, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000;232:619-26.
- Casafont MF, Heras CG, Martin RL, Lopez AM, Ledesma F, Pons RF. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996;41:552-6.
- Chowdry SM, Vaishnavi C. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Vaishnavi C, editor. *Infections of the Gastrointestinal System*. New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Publishers Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2013. p. 532-42.

23. Coombes J.L., Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation// *Nat. Rev. Immunol.*- 2008.-V.8.-P.435–446.
24. Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut. What is important in human beings? *Surgery* 2002;131:241-4.
25. Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:415-8.
26. Ding LA, Li JS. Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance. *World J Gastroenterol* 2003;9:2385-9.
27. Doley RP, Yadav TD, Wig JD, Kochhar R, Singh G, Bharathy KG, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *J Pancreas* 2009;10:157-62.
28. Duerkop B.A., Vaishnava S., Hooper L.V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface// *Immunity.*-2009.-V.31.-P.368–376.
29. Faries PL, Simon RJ, Martella AT, Lee MJ, Machiedo GW. Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. *J Trauma* 1998;44:1031-5.
30. Farthing MJ. Bugs and the gut: An unstable marriage. *Best Pract Res* 2004;18:233-9.
31. Flexner S. Peritonitis caused by the invasion of the micrococcus *Lanceolatus* from the intestine. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1895;6:64-7.
32. Frainkel A. Ueber peritoneale infection. *Wien Klin Wochenschr* 1891;4:241, 265, 285.
33. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-9.
34. Johansson M.E., Phillipson M., Petersson J. et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2008.-V.105.-P.15064–15069.
35. Hao X.P., Lucero C.M., Turkbey B., et al. 2015. Experimental colitis in SIV-uninfected rhesus macaques recapitulates important features of pathogenic SIV infection. *Nature Communications* [6:8020]DOI: 10.1038/ncomms9020.
36. Katakura K., Lee J., Rachmilewitz D. et al. Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis// *J. Clin. Invest.*- 2005.- V.115.- P.695–702.
37. Kaya O, Ozdemir F, Atlı M, Aslan V, Cagatay M, Anlar M, et al. The effects of ciprofloxacin and ursodeoxycholic acid on bacterial translocation in obstructive jaundice. *Turk J Gastroenterol* 2009;20:186-91.
38. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation// *Trends Immunol.*- 2005.-V.26.-P.326–333.
39. Kompan L, Kremzar B, Gadzije V, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157-61.
40. Kraehenbuhl J.P., Neutra M.R. Epithelial M cells: Differentiation and function// *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*- 2000.-V.16.-P.301–332.
41. Leedham SJ, Brittan M, McDonald SA, Wright NA. Intestinal stem cells. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 11-24
42. Li L, Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science* 2010; 327: 542-545
43. MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *Br Med Bull* 2004;71:1-11.
44. MacFie J, O'Boyle CJ, Mitchell CJ, et al. Gut origin of sepsis: A prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora and septic morbidity. *Gut* 1999;45:223-8.
45. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria// *Science.*-2004.-V.303.-P.1662–1665.
46. Manzanares W, Hardy G. The role of prebiotics and synbiotics in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:782-9.
47. Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:405-11.
48. Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease// *Nature.*- 2008.-V.453.-P.620–625.
49. Menendez A, Brett F.B. Defensin in the immunology of bacterial infections. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 385-391.
50. Nadler EP, Ford HR. Regulation of bacterial translocation by nitric oxide. *Pediatr Surg Int* 2000;16:165-8.
51. Niess J.H., Leithauer F., Adler G. et al. Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions// *J Immunol.*-2008.- V.180.-P.559–568.
52. Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation// *Immunity.*-2008.- V.28.-P.454–467.
53. Papoff P, Ceccarelli G, d'Ettore G, Cerasaro C, Caresta E, Midulla F, et al. Gut microbial translocation in critically ill children and effects of supplementation with pre- and probiotics. *Int J Microbiol* 2012;2012:151393.
54. Penalva JC, Martinez J, Laveda R, Esteban A, Munoz C, Saez J, et al. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocannabinoid levels in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:512-7.
55. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
56. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis// *Cell.*- 2004.-V.118.-P.229–241.
57. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:607-12.
58. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B. et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria// *Nat. Immunol.*- 2001.-V.2.-P.361–367.
59. Roberts S.J., Smith A.L., West A.B. et al. T-cell alpha beta + and gamma delta + deficient mice display abnormal but distinct phenotypes toward a natural, widespread infection of the intestinal epithelium// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1996.-V.93.-P.11774–11779.
60. Rook G.A., Brunet L.R. Microbes, immunoregulation, and the gut// *Gut.*- 2005.-V.54.-P.317–320.
61. Runkel NS, Moody FG, Smith GS. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991;51:18-23.
62. Sato A., Iwasaki A. Peyer's patch dendritic cells as regulators of mucosal adaptive immunity// *Cell Mol. Life Sci.*-2005.-V.62.-P.1333–1338.
63. Schatten WE, Desprez JD, Holden WD. A bacteriologic study of portal-vein blood in man. *Arch Surg* 1955;71:404-9.
64. Schweinburg FB, Frank HA, Frank ED, Heimberg F, Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria during peritoneal irrigation in uremic dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;71:150-3.
65. Shaker A, Rubin DC. Intestinal stem cells and epithelial-mesenchymal interactions in the crypt and stem cell niche. *Transl Res* 2010; 156: 180-187
66. Singhi SC, Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr* 2008;75:621-7.
67. Smith K., McCoy K.D., Macpherson A.J. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota// *Semin. Immunol.*- 2007.-V.19.-P.59–69.
68. Strober W., Murray P.J., Kitani A. et al. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2// *Nat. Rev. Immunol.*-2006.-V.6.-P.9–20.
69. Suzuki K., Meek B., Doi Y. et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2004.-V.101.-P.1981–1986.
70. Tesori V., Puglisi M.A., Lattanzi V. et al. Update on small intestinal stem cells// *World J. Gastroenterol.*- 2013.-V.19(29).-P. 4671-4678
71. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556-63.
72. Vaishnavi C. Normal and abnormal bacterial flora of the gut. Infections of the Gastrointestinal System. In: Vaishnavi C, editor. *New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Publishers Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.*; 2013. p. 3-11.
73. Vaishnavi S., Behrendt C.L., Ismail A.S. et al. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2008.-V.105.-P.20858–20863.
74. Wells CL, Jechorek RP, Erlandsen SL. Inhibitory effect of bile on bacterial invasion of enterocytes: Possible mechanism for increased translocation associated with obstructive jaundice. *Crit Care Med* 1995;23:301-7.
75. Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:397-425.
76. Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2009.-V.106.-P.3698–3703.
77. Yang R, Han X, Uchiyama T, Watkins SK, Yaguchi A, Delude RL, et al. IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G621-9.
78. Yilmaz Ö.H., Katajisto P., Lamming D.W. et al. 2mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem cell function to calorie intake// *Nature.*- 2012.- V.486(7404).-P.490–495. doi:10.1038/nature11163.